

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en **Fevrier 1975**

PAR

ASSERAF *Isaac*

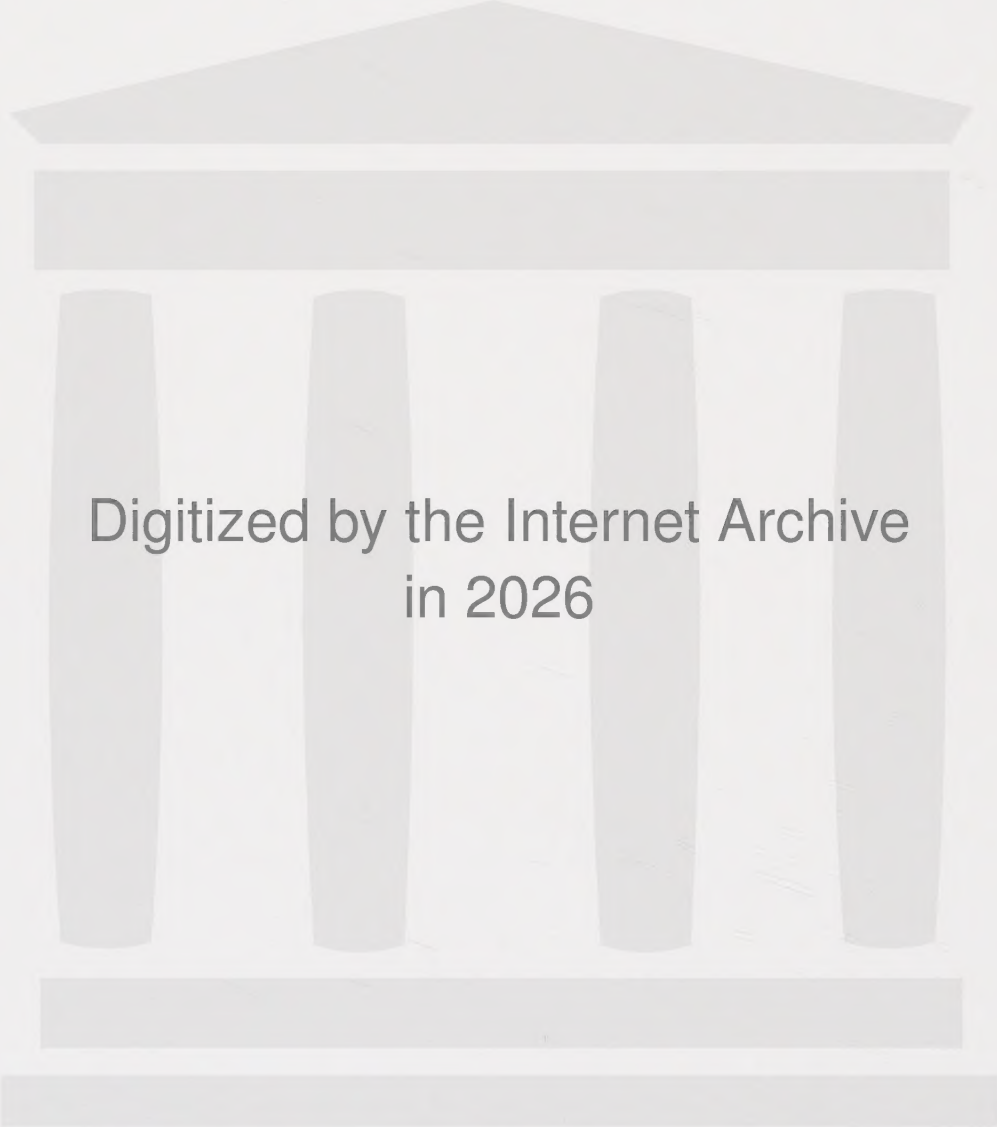
DYSAUTONOMIE FAMILIALE à propos de 6 cas

JURY

MM

**DALOUS
ARMENGAUD
ROCCHICIOLI
BARTHE
LOUVET**

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0014

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en **Fevrier 1975**

PAR

ASSERAF *Isaac*

DYSAUTONOMIE FAMILIALE à propos de 6 cas

JURY

MM

**DALOUS
ARMENGAUD
ROCCHICOLI
BARTHE
LOUVET**

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

THESE

Présentée à l'Université de Leiden
pour l'obtention du grade de Docteur en Philosophie

par

BYZANTOVSIC FAMILIAE
et de son mari



Leiden
1912

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2ème Vice-Président	M. MARTIN
3ème Vice-Président Etudiant	M. DASSIER
Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

TABEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNITE PAUL SABATIER

HONORARIAT

Doyen honoraire
Doyen honoraire
Doyen honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALVET
M. BRUSTIER
M. LAZORTHES
M. VALLOIS
M. TAPIE
M. DELAS
M. RISER
M. BUGNARD
M. VINCENT
M. MOREL
M. BOUISSET

Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALMETTES
M. THOMAS
M. LAGROT
M. DESFORGES-MERIEL
M. FABRE P.
M. JAHIER
M. SENDRAIL
M. PONS
M. SOREL
M. PLANQUES
M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophthalmologie
M. BESSOU	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologie
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-phthisiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail
M. GRIMAUD	Clinique Chirurgicale et du Cancer

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BAISSSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUX	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophthalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Brochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée

M. LAPORTE J. Séméiologie et Clinique Médicale
M. LARENG Anesthésie et Réanimation
M. MONNIER Hygiène et Médecine Sociale
M. MONROZIES Accouchement et Obstétricie Sociale
M. MONTASTRUC Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. PASQUIE Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
M. PLANEL Biologie Médicale
M. RASCOL Neurologie
M. REGNIER Clinique Médicale Infantile B
M. RIBAUT Pathologie Médicale
M. RUFFIE R. Clinique Rhumatologique
M. VALDIGUIE P. Biochimie Médicale

M. LAZORTHES G. Clinique de Neuro-chirurgie
M. LE TALLEC Médecine Interne
M. LHEZ Cliniques des Maladies des Voies Urinaires
M. MIGUERES Pneumo-Phtisiologie
M. PONTONNIER A. Clinique Obstétricale
M. POULHES Clinique Chirurgicale A et Gynécologie
M. ROULLEAU Electro-radiologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie
M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie
M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie
M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie
M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Phtisiologie
M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie
M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie
M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. COMBES (P.S.C.) Radiologie
M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie
M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ESTRADE (P.S.C.) Cancérologie
M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique
M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne
M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie
M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne
M. GAY (M.C.A.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique
M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie
M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique
M. GUIRAUD-NEUROLOGIE
CHAUMEIL B. (M.C.A.)
M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L.
Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie
M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie
M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. PAGES (P.S.C.) Physiologie
M. PASCAL (M.C.A.) Hépatogastro-Entérologie
M. PONTONNIER F. (MCA) Urologie
M. PUTOIS (M.C.A.) Radiologie
M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie
Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.)
M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie
M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie
M. BES (P.S.C.) Neurologie
M. BOUNHOURE (M.C.A.) Cardiologie
M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie
Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie
M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie
M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile
M. GERAL (P.S.C.) Physiologie
M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie
M. LAZORTHES Y. (MCA) Neuro-chirurgie
M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie
M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile
M. PONTONNIER G. (MCA) Gynécologie, Obstétrique
M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail
M. REGIS (M.C.A.) Biophysique
M. RIBET (P.S.C.) Hépatogastro-Entérologie
M. ROCCHICOLI (M.C.A.) Pédiatrie
M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique
M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. SEGUELA (M.C.A.) Parasitologie
M. SUC (P.S.C.) Néphrologie
M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie
M. VIRENQUE (M.C.A.) Anesthésiologie

AGREGES LIBRES

M. GLEIZES Pathologie Expérimentale
M. SOUQUET Chirurgie Générale

AGREGES LIBRES

M. ESPAGNO G. Obstétrique

Liste arrêtée le 1er Décembre 1974

A mes parents

Pour leur dévouement et leur compréhension
qu'ils m'ont témoignés tout au long de mon chemin .
Qu'ils trouvent ici ma profonde reconnaissance
et mon affection.

A ma femme Pédouth

A Aimé, Yvette et Sandra: mes frères et soeurs
en témoignage de mon affection.

A ma famille

A tous mes amis

A notre président de thèse

M. le Professeur A. Dalous
Professeur de clinique médicale infantile.
Médecin des hopitaux.

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter de présider cette thèse.
Qu'il trouve ici, la reconnaissance
et l'admiration d'un élève qui a eu la chance
de profiter de son enseignement à la faculté.

A M. le professeur M. Armengaud

Professeur de clinique des maladies infectieuses
Médecin des hopitaux.

En le remerciant de la gentillesse et de la spontanéité
avec laquelle il a accepté de siéger à notre jury.
Qu'il accepte la gratitude d'un étudiant qui a fait un stage
dans son service et qui a pu apprécier sa grande
richesse médicale et humaine.

A M. le Professeur Rocchicioli

Maitre de conférence agrégé de pédiatrie génétique médicale
Médecin des hopitaux.

Vous avez bien voulu accepter de nous aider pour
l'élaboration de cette thèse.

Avec beaucoup de gentillesse et de patience
vous nous avez prodigué vos conseils.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A M. le Professeur Ph. Barthe

Maitre de conférence agrégé de pédiatrie génétique médicale
Mèdecin des hopitaux.

Vous avez bien voulu siéger à notre jury.

Nous vous en remercions très vivement.

Au Docteur Louvet

Avec beaucoup de sympathie et de gentillesse vous avez
accepté de faire partie de notre jury.

En témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

=====

C'est aux Etats-Unis en 1949, que RILEY, DAY et LANGFORD (52) ont décrit pour la première fois la DYSAUTOMIE FAMILIALE. Ce syndrome nouveau appelé syndrome de RILEY-DAY, fut individualisé à partir de cinq observations sous le nom de " Central Autonomie Dysfunction with défective lacrymation".

Apartir de caractères communs une entité clinique a été définie.

La Dysautonomie Familiale est une affection génétique récessive autosomale caractérisée par des troubles végétatifs qui vont prendre souvent une allure paroxystique. Des anomalies morphologiques peuvent exister et le système nerveux de la vie de relation est souvent atteint. L'origine juive est très souvent retrouvée et la pathogénie exacte de cette maladie est encore obscure. Les différents traitements entrepris sont tous symptomatiques et l'évolution est très grave.

Les publications européennes ou françaises sur la Dysautonomie Familiale sont assez rares et les quelques cas publiés en France sont dus à THIEFFRY (1961) (65) et SABOURAUD (1968) (54).

Nos observations, six au total, appartiennent toutes à un même hôpital (Beilinson hospital, Pétah-Tikvah, Israël) où, à cause du caractère ethnique de la population d'Israël, ce syndrome est souvent évoqué.

Après avoir rappelé les caractères cliniques et biologiques de cette affection, nous consacrons un chapitre particulier aux aspects radiologiques de cette maladie.

Les six observations décrites ici s'étalent de 1958 à 1972 (une seule malade, le n° 4 a pu être examinée par nous)

les examens cliniques et de laboratoire ne sont pas, dans tous les cas, complets puisque à l'époque les méthodes actuelles d'investigations n'étaient pas encore connues.

Comme chez RILEY, dans ses premières descriptions, tous les malades de cette série sont de parents " ashkenazes " (Israélites originaires d'Europe de l'Est.)

LES SIX MALADES DECRITS DANS CETTE ETUDE, FONT PARTIS D'UN MEME HOPITAL (PETAH-TIKVAH. ISRAEL). ILS REPONDENT DONC A DES CRITERES GEOGRAPHIQUE ET ETHNIQUE BIEN PARTICULIERS.

SIX CAS DE NOTRE SERIE

=====

OBSERVATION N°1

L.M. née en 1958. Naissance normale. Poids à la naissance: 2,800 Kg. Parents d'origine polonaise sans aucun lien familial. Père: âgé de 42 ans. Mère: 29 ans. Celle-ci est décédée subitement à l'âge de 32 ans, après un épisode de fièvre court. Dans la famille, deux enfants, morts: un à l'âge d'un mois d'une pneumonie, l'autre à l'âge de quatorze mois après plusieurs pneumonies. Il reste deux enfants en bonne santé: deux filles de 9 mois et de 12 ans.

Le père avait un frère qui " pleurait sans larmes" (tué à l'âge de 23 ans)

Depuis la naissance existent des difficultés d'alimentation. Elle a aussi souffert d'épisodes de fièvre accompagnés de convulsions. Dans les premières années, elle a présenté des épisodes de dyspnée et de sueurs profuses. A l'âge de 2 ans, on a observé chez elle des " pleurs " sans larmes et l'apparition de tâches erythémateuses sur tout le corps après une contrariété.

Au début, à cause des sueurs profuses, on a évoqué le diagnostic de mucoviscidose, on a aussi remarqué une hypersalivation et des épisodes d'élévation de la T.A. autour de 17/13 cm Hg. D'autre part elle urinait très fréquemment (pollakiurie).

A l'âge de 4 ans sont apparus des épisodes cycliques de vomissements.

A L'EXAMEN PHYSIQUE : On n'a pas trouvé de réflexes tendineux. Il existait une hypotonie musculaire et une lordose. Le reste de l'examen était normal. Un retard psychomoteur était évident. Il n'y avait pas de retard staturo-pondéral appréciable.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Hb: 11g% Gb/ entre 7000 et 19.000 (selon les différentes hospitalisations)

Urée: 39 mg% Cl: 94 mEq/I Na: 130 mEq/I K: 4 mEq/I

Protéines : 7,6 g% (Alb: 4g, Glob: 3,6 g%) Ca: 10,6 mEq/I Ph: 5,3 mEq/I.

Glycémie normale

L'EEG était dans les limites normales.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Radiographie pulmonaire: pneumonie à type "aspiratif" (fausse route alimentaire). Hyperclarté et atelectasie. Silhouette cardiaque normale.

Radiographie de l'abdomen sans préparation: dilatation importante des anses intestinales.

La bronchographie (faite après évocation du diagnostic de mucoviscidose) était normale.

La radiographie du bassin a montré une coxa-valga bilatérale.

La radiographie du crâne était normale.

Les radiographies de la paume de la main ont montré un âge osseux de 2 ans et 3 mois alors que l'âge chronologique était de 3 ans.

Depuis l'âge de 4 ans l'enfant a échappé à notre surveillance et nous n'avons plus eu d'autres détails sur l'évolution de sa maladie.

A la lumière de la clinique, des examens complémentaires et aussi de l'histoire familiale, le diagnostic de Dysautonomie Familiale a été posé.

OBSERVATION N° 2

F.L. née en 1946. Naissance normale, poids à la naissance: 2,800 Kg. parents originaires de Russie, sans aucun lien familial et en bonne santé. Ils ont encore un enfant de 16 ans en bonne santé.

Du point de vue moteur elle s'est développée lentement. elle s'est assise à l'âge d'un an (normal entre 7 et 9 mois) et a commencé à marcher à l'âge d'un an et demi (normal entre 11 et 16 mois). Elle est élève dans une école pour retardés.

Aux premiers jours de sa vie, elle a souffert plusieurs fois d'épisodes dyspnéiques avec cyanose et perte de connaissance.

A l'âge de 4 ans, sont apparues des crises de convulsions. Elle a aussi souffert, un certain nombre de fois, de pneumonies et d'épisodes de fièvre importante sans cause décelable.

A l'âge de 5 ans sont apparus des épisodes de vomissements qui se sont poursuivis pendant 2 ou 3 jours et interrompus spontanément. Ces épisodes se renouvelaient tous les 2 ou 3 mois. Au cours de ces épisodes, les mesures de la T.A. ont montré des chiffres qui oscillaient autour de 15/12 cm Hg. La malade présentait aussi une transpiration excessive et des taches érythémateuses sur la face et le corps. Dans la crainte d'une phéochromocytome existant, il a été fait une surrénalectomie gauche qui n'a pas fait cesser ces phénomènes.

A L'EXAMEN PHYSIQUE (à l'âge de 7 ans)

L'enfant paraît grosse, et retardée. Avec une démarche qui témoigne d'une incoordination des mouvements, d'une ataxie. Une cyphose est à signaler. On a observé chez elle des sueurs profuses avec des taches érythémateuses sur la face et tout le corps. Les extrémités des membres étaient froides et humides.

Elle pleurait " sans larmes ". Les réflexes tendineux étaient faibles.

T.A. 15/12 cmHg.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Hb: 11,2 g% Gb: 6.200 Urée: 39 mg% CL: 97 mEq/L Na: 130 mEq/l
K: 4,3 mEq/l Ca: 9,4 mg/l Ph: 4,5 mg/l
protéines totales : 7,4 g% (albumine: 4,8 g% , glob: 2,6 g%)

Le tracé E.E.G montre une activité anormale au niveau de toutes les régions cérébrales. L'Encéphalographie gazeuse qui a été pratiquée à cause d'une crainte d'une atteinte diencéphalique était normale.

Entre l'âge de 7 ans et l'âge de 21 ans elle a été hospitalisée très fréquemment pour des vomissements.

Au cours de sa dernière hospitalisation (à l'âge de 21 ans) elle a souffert d'une pneumonie très grave avec des températures allant jusqu'à 41° (t° buccale). Elle a été reçue sans connaissance avec une T.A. impossible à mesurer. L'urée était de 180 mg%, le K: 7,5 mEq/l. La clearance de la créatinine était de 16 cm³/mm.

Pendant ses derniers jours à l'hôpital, elle a fait plusieurs épisodes de convulsions et elle est décédée au cours de l'une d'elles.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Les radiographies pulmonaires faites, lors des différentes hospitalisations montrent une trame parenchymateuse bien marquée (surtout au dessus du diaphragme gauche). Les parois bronchiques épaissies (consécutifs à des infections répétées). La trame bronchique est accentuée tout le long de la silhouette cardiaque des deux cotés. Il n'y a pas de signes d'emphysème. Taille du coeur normale.

Scoliose importante au niveau des vertèbres dorsales et qui donne lieu à une gibbosité qui a été remarquée pour la première fois à l'age de 7 ans.

Les radiographies de l'appareil urinaire étaient normales quoique nous y ayons remarqué une dilatation significative des anses intestinales.

Radiographie du bassin : coxa-valga à gauche

Radiographie du crane et ventriculographie normales

A l'autopsie on trouve une pneumonie bilatérale; des petites hemorragies dans le parenchyme cérébral et dans d'autres parenchymes. Les reins étaient normaux.

OBSERVATION N° 3

S.M. Née en 1972 d'une présentation de siège avec un poids de naissance de 3,100 Kg. Parents en bonne santé d'origine "ashkénaze" sans aucun lien de parenté. Ils ont déjà un premier enfant en bonne santé. Dès la naissance, des problèmes d'alimentation et de retard dans la prise de poids, se sont posés.

A l'âge de 2 mois, elle a été hospitalisée pour la première fois à cause d'une pneumonie. C'est alors qu'on a remarqué une hypotonie des membres, une absence des réflexes tendineux et une asymétrie de la boîte crânienne.

A l'âge de 6 mois elle est rentrée à l'hôpital pour une pneumonie avec une température de 40° accompagnée de convulsions. Au cours de cette hospitalisation on a remarqué qu'elle "pleurait" sans larme, qu'elle transpirait bien plus que normalement et l'apparition de taches rouges sur tout le corps lorsqu'elle pleurnichait.

Les extrémités étaient froides et il y avait une diminution de la sensibilité à la douleur. Des températures élevées ont été mesurées; elles n'avaient pas de cause apparente et ne réagissaient pas aux antipyrétiques banaux. Parfois il y avait des vomissements et des morsures de langue.

Au cours de son hospitalisation son abdomen a gorgé avec une disparition du péristaltisme intestinal et une constipation. Tout cela a duré 2 jours. Le taux de potassium sanguin était alors de 4,2 mEq/l.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Hb: 11g% Gb: 7000 à 18.000 Urée: 35 à 70 mg% Cl: 100 mEq/l

Na: 97 mEq/l K: 4,3 mEq/l

Protéines totales: 5,8 g% (Alb: 3,3 g%, Glob: 2,5 g%)

acides aminés urinaires normaux. Rapport AHV normal

AVM

Test à la sueur normal.

Test à la métacholine et test à l'histamine positifs.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Radiographies pulmonaires : pneumonie d'origine "aspiratif" (fausse route alimentaire) avec une hyper-clarté importante. La silhouette cardiaque était normale

Radiographie de l'abdomen sans séparation : dilatation significative dans anses intestinales.

Radiographie de l'oesophage : diamètre normal de l'oesophage. Au cours de l'examen il n'y a pas de régurgitation de la baryte ni de passage de celle-ci dans la trachée. On n'a pas mis en évidence de fistule trachéoesophagienne.

Radiographie de l'estomac : poche gastrique élargie et atonique. L'intestin grêle n'a pas été opacifié. Les images de l'abdomen qui ont été prises lorsque celui-ci était gonflé ont montré surtout une dilatation importante du gros intestin avec plusieurs niveaux liquides qui ont aussi été observés dans l'intestin grêle légèrement dilaté.

Les radiographie du crane a montré une asymétrie de la boite crânienne: le côté gauche était plus développé.

La radiographie de la paume de la main montre un âge osseux qui correspond à 3 mois alors que l'âge chronologique était de 5 mois.

Le diagnostic de Dysautonomie Familiale a été fait d'après la clinique, la radio et les examens complémentaires.

L'enfant, agée actuellement de 2 ans revient souvent à l'hôpital pour une pneumonie récidivante.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Les radiographies pulmonaires : ont montré une image qui correspond à une pneumonie de type "aspiratif" (par fausse route alimentaire) avec une image d'atelectasie et une hyperclarté (image d'empyséme) dans les deux champs pulmonaires.

Radiographies de l'abdomen : distention des anses intestinales, du grêle et du gros intestin sans niveau liquide.

Examen de l'oesophage : Mécanisme de déglutition normal; il n'y a pas eu de passage de la baryte dans la trachée. L'oesophage était d'une largeur normale; toutefois, dans l'une des radiographies, on a vu de l'air dans toute sa longueur, ce qui évoquerait une certaine hypotonie oesophagienne. Rien n'a été observé au niveau du cardia.

Radiographie de l'estomac : Poche gastrique grande et hypotonique. Les courbes du péristaltisme n'ont pas été mises en évidence. Ce n'est qu'après 20 minutes que se fait le passage de la baryte de l'estomac vers le duodénum sans montrer d'anomalie au niveau du pylore. Lavement baryté : au niveau du gros intestin rien n'a été remarqué sinon des anses intestinales élargies.

L'examen radiographique des voies urinaires n'a mis en évidence rien de particulier.

La radiographie de la paume de la main a montré que l'age osseux correspondait à l'âge chronologique.

La malade revenait souvent à l'hôpital pour des infections broncho-pulmonaires récidivantes ou de brusques élévations de la température.

Ses deux dernières hospitalisations (il y a cinq mois)

- du 15.5.74 au 20.5.74 : agée de 2 ans et demi. Hospitalisée à cause de diarrhées et vomissements accompagnés de température. Au cours de cette fièvre: convulsions. A l'examen on trouve une broncho-pneumonie bilatérale.

Urée : 97 mg

A reçu du valium contre les convulsions qui ont cessées; du Bactrim et du Solvex pour son état pulmonaire. Son état s'est amélioré.

Du 24.5.74 au 26.5.74 : Hospitalisée pour des convulsions et une otite bilatérale. Convulsions cloniques des 4 membres qui n'ont pas cessé après injection de valium IV (0,2 mg par Kg de poids). Ce n'est qu'après cinq heures que les convulsions ont cessées à la prise de paraldehyde I.M. Au cours de ces convulsions la glycémie était de 4,6 g, le potassium de 7,4 mEq/l. A la radiographie pulmonaire on trouve une pneumonie bilatérale que la clinique a déjà évoqué.

OBSERVATION N° 5

Z.H. Né en 1961. Naissance normale. Poids à la naissance : 2,800 kg. Premier enfant de la famille. Parents d'origine roumaine "ashkenaze" sans aucun lien familial. A la maison il y a encore une fille en bonne santé.

Depuis l'âge de deux mois, il a souffert de pneumonies répétées. On a souvent observé chez lui des positions d'opisthotonos.

A l'âge de 14 mois on lui a pratiqué une crâniotomie car on suspectait un hématome sous-dural : de fait on a retiré du liquide xanthochromique en grande quantité. A l'âge d'un an, on a observé chez lui une transpiration excessive; l'apparition de taches érythémateuses sur la face et le corps. La T.A. oscillait autour de 16/12 cm Hg. Les extrémités des membres étaient froides. L'enfant "pleurait" sans larme. On ne trouvait pas de réflexe rotulien ou achilléen. De temps en temps il présentait des élévations brusques de la température qui duraient un à deux jours. A l'âge de 3 ans sont apparus des épisodes de dyspnée avec cyanose et pertes de connaissance. L'extrémité des doigts a pris la forme de "baguette de tambour".

Un retard psychomoteur s'est révélé : à l'âge de 6 ans, il ne peut ni se mettre debout ni marcher ; ce n'est qu'avec difficultés qu'il peut s'asseoir seul.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Hb entre 8,5 et 9,5 g% Gb: 7000 à 11.000 Urée: 18 à 43 mg% Cl: 96 mEq/l

Na: 130 mEq/l K: 3,5 à 5 mEq/l Ca: 9 mg% Ph: 3, mg%

Protéines totales : 6,7 g% (avec un rapport inversé albumine 2,7 g%, glob : 4 g%)

Test à la sueur normal.

Dosage de l'acide Vanyl Mendelique urinaire : normal

Test à l'histamine positif.

EEG : irrégularité du tracé sans dysrythmie spécifique.

A l'age de 6 ans:

Au cours d'une hospitalisation pour pneumonie est apparu un gonflement de l'abdomen avec tympanisme à la percussion. Le taux du potassium sanguin était de 3,6 mEq/l.

A l'age de 7 ans:

Il a été hospitalisé pour une pneumonie grave. Au cours de cette hospitalisation il s'est plaint de douleurs au niveau des genoux; peu après on pouvait observer un gonflement des articulations du genou et des chevilles ainsi qu'une chaleur locale. Au cours de cette hospitalisation il est décédé avec des signes d'insuffisance cardio-respiratoire.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Les radiographies pulmonaires faites au cours de ces séjours successifs à l'hôpital montrent une image de pneumonie massive avec des signes d'emphysème à un stade avancé avec plusieurs atelectasies.

Les dernières radiographies pulmonaires ont montré des changements inflammatoires au niveau des bronches.

Dans ces mêmes radiographies pulmonaires on voyait une partie de l'abdomen dans laquelle on pouvait observer une dilatation des anses intestinales.

La radiographie de la colonne vertébrale était normale.

Les radiographies de la paume de la main ont montré que l'âge osseux était de 4 ans alors que l'âge chronologique était de 6 ans.

A L'AUTOPSIE

Gros cœur avec une hépatosplénomégalie. De nombreuses ulcérations de la muqueuse œsophagienne et intestinale.

A l'examen histologique du tissu nerveux, les nerfs périphériques étaient normaux, les ganglions sympathiques ont gardé leur architecture.

Dans les muscles, il existe des signes d'atrophie.

On n'a rien trouvé de pathologique au niveau du système nerveux central.

OBSERVATION N°6

Sh.A. Né en 1963. Naissance normale. Poids à la naissance: 3,040 Kg. Nous n'avons pas de renseignements sur l'origine de ses parents. Depuis sa naissance il têtait difficilement. A l'âge de 3 jours il a fait une fausse route alimentaire. Depuis il souffre très souvent de broncho-pneumonies. Au cours de son premier mois de vie, il a été alimenté par une sonde gastrique. A l'âge de 2 mois et demi on a observé chez lui une transpiration excessive, des "pleurs" sans larmes (ce qui peut encore être physiologique) et une éruption érythémateuse au niveau de la face du thorax et de l'abdomen. Il y avait aussi des épisodes de dyspnée avec cyanose et perte de connaissance. Il n'avait pas de réaction à la douleur(il n'a pas pleuré quand on lui faisait une piqûre). Absence de réflexes rotuliens et achilléens. tension artérielle élevée (12 cm Hg à l'âge de 8 mois) . La langue était lisse. Un retard psychomoteur était observé : sa taille et son poids correspondait au 3^e cadran (courbes de croissance) pour son âge. Il a été hospitalisé, au cours de ces années, plusieurs fois, pour des infections pulmonaires. A partir de l'âge de 4 ans, il a été hospitalisé non seulement pour ses problèmes pulmonaires mais aussi pour des vomissements subits accompagnés de températures élevée, sans cause apparente. Au cours de l'une de ces hospitalisations, on a remarqué un météorisme abdominal. A cet âge-là, est apparue une ciphose qui continue à se développer. A l'âge de 6 ans on a observé chez lui un ulcère cornéen. A l'âge de 8 ans, il a été à nouveau hospitalisé pour une température élevée, un gonflement du genou gauche avec une limitation importante de mouvements de celui-ci. de ce genoux on a retiré un liquide purulent.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Hb: 9,9 g% Gb: 6000 à 17000 Urée: au cours des vomissements 180 mg%
après la correction de la déshydratation : 23 mg%
Na: 137 mEq/l K: 5,6 mEq/l Protéines totales: 6,2 g% (Alb: 3,5 g%, Glob: 2,7 g%)

Test à la sueur normal.

Taux d'acide Vanyl Mendelique urinaire normal.

Test à l'histamine positif.

Le tracé E.E.G. était normal.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Radiographie pulmonaire: pneumonie avec une image d'"aspiration" (fausse route alimentaire) et une hyperclarté sévère. L'ombre cardiaque était normale.

Fracture postérieure de la 8^e côte.

Sur des radiographies ultérieures, nous avons remarqué des altérations bronchiques avec une fibrose péribronchiale.

Sur toutes les radiographies pulmonaires qui comprenaient une vue de l'abdomen, on a observé une dilatation des anses intestinales.

A la radiographie de l'oesophage, il n'a pas été observé de fistule trachéo-oesophagienne, il n'y a pas eu effraction de la baryte dans les voies respiratoires. Le peristaltisme oesophagien était normal avec un tonus normal du cardia.

La radiographie de l'estomac n'a pas été pratiquée.

L'image radiologique de l'abdomen gonflé a mis en évidence une dilatation des anses intestinales sans niveau liquidien.

La radiographie de la colonne vertébrale (à l'âge de 4 ans) a montré une scoliose. vers la gauche avec rotation des vertèbres.

A la radiographie du bassin (à l'âge de 7 ans) on a observé une coxa-valga bilatérale mineure.

A la radiographie de la paume de la main, l'âge osseux correspondait à 3 mois alors que l'âge chronologique était de 8 mois.

Le tableau clinique, les examens complémentaires, les images radiologiques ainsi que l'évolution de la maladie s'assemblent pour donner un tableau typique de la DYSAUTONOMIE FAMILIALE.

L'état de l'enfant (aujourd'hui âgé de 9 ans) est assez satisfaisant et le nombre de pneumonies a diminué. Ses problèmes sont à l'heure actuelle d'ordre orthopédique : la cyphoscoliose se développe. De temps en temps surviennent des ulcères cornéens qui l'obligent à porter des verres spéciaux.

ETIOLOGIE DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

=====

La plupart des auteurs insistent sur le facteur ethnique. Dès le début de son travail RILEY l'avait noté. En 1957, sur 69 cas décrits, 68 ont une origine Israélite.

Sur les 164 cas que MAC-KUSICK (42) rapporte, il ne trouve que deux familles non juives. Tous les autres sont israélites et originaires d'Europe de l'Est ("ashkenaze".)

En Israël, une trentaine de cas a été décrite et, outre l'origine Israélite des patients, on retrouve constamment une ascendance "ashkenaze".

La Dysautonomie Familiale semble atteindre également les deux sexes. MAC-kusick (42) trouve sur les 200 malades qu'il rapporte en 1967, 109 filles et 91 garçons.

Le mode héréditaire de la Dysautonomie Familiale semble autosomique récessif. Les parents sont indemnes dans la très grande majorité des cas.

Dans la série de MAC-KUSICK (42) , 40% des sujets atteints appartiennent à la même fratrie et dans 9 des 164 familles, les parents sont consanguins.

D'autre part les enfants atteints sont rarement les aînés de la famille (au contraire, ils sont généralement les derniers nés)

La mortinatalité et la prématurité ont un pourcentage plus élevé dans les familles des malades atteints de Dysautonomie Familiale.

ETUDE CLINIQUE DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

=====

Les troubles de la déglutition sont, dès la naissance, signalés. L'absorption des repas est laborieuse et le gavage est parfois nécessaire. On note très souvent des fausses routes alimentaires (4 cas sur les 6 de notre série). MARGOLIES (40) pense qu'il s'agit là d'un retard dans le relachement du muscle cricopharyngien.

Les vomissements sont un élément clinique important de la Dysautonomie Familiale (4 cas sur les 6 de notre série) . Ils sont caractérisés par leur survenue paroxystique et sont particuliers par leur fréquence et leur incoercibilité. Les vomissements peuvent s'étaler sur plusieurs jours. Ils sont abondants et une deshydratation peut en résulter ; un traitement d'urgence peut être nécessaire. Fait particulier: c'est leur apparition tardive dans l'évolution de la maladie. (sur les 4 malades de notre série qui ont présenté des vomissements, 3 avaient plus de 4 ans et l'autre était âgé de plus de 2 ans.)

On retrouve souvent chez ces malades une salivation excessive: elle serait due aux troubles de la déglutition et à l'hypersécrétion des glandes salivaires. Contestée par certains auteurs dont RILEY, elle serait pour d'autres déclenchée par des stimuli émotionnels.

La transpiration excessive est fréquemment trouvée (les 6 malades de notre série la présentaient). RILEY, lui, la classe parmi les signes secondaires pour définir la maladie.

Symptôme toujours constant, le défaut de la lacrymation. Les yeux humides des malades sont en faveur non pas d'une absence absolue des larmes mais d'un défaut de leur sécrétion; (26) défaut à la réaction, à la réponse aux stimuli divers (émotionnels, exposition à l'oignon). C'est à l'occasion d'une contrariété ou d'une colère que les parents notent chez leurs enfants qu'ils "pleurent sans larmes". Le test de SCHIRMER (décrit plus loin) permet de mettre en évidence cette anomalie.

La régulation tensionnelle est, elle aussi, atteinte et elle se manifeste par des poussées hypertensives (6 cas sur les 6 de notre série). Ces accès seraient parfois la réponse à des excitations mineures (contrariété) associées aussi à des taches érythémateuses transitoires sur tout le corps (trouvées chez tous nos malades).

La régulation thermique est elle aussi défectueuse. Des élévations brusques de la température (6 malades sur les 6 de notre série) suivies parfois par des accès importants d'hypothermie (malade n° 6) peuvent être observés. Ces troubles interviennent sans qu'aucun élément infectieux puisse être noté. Chez aucun de nos malades, en effet, une cause n'a été trouvée aux élévations de la température.

Des infections broncho-pulmonaire sont aussi observées de façon assez constante. On les trouve en effet chez tous nos malades et le plus souvent elles inaugurent la symptomatologie clinique et sont la cause des premières hospitalisations. (voir plus loin chapitre radiologique).

Il est à noter, mais de façon beaucoup moins fréquente, des troubles vasomoteurs tels cyanose, refroidissement des extrémités (3 cas sur les 6 de notre série.)

Des convulsions sont souvent observés chez des malades atteints de Dysautonomie Familiale. On ne peut pas les mettre toujours sur le compte de l'élévation thermique que présentent ces malades. (le malade 4 a eu des accès qui se sont étalés sur 5 heures et qui n'ont cessé qu'après injection répétée de valium).

Des crises de dyspnée ou d'apnée ont été notées par certains auteurs chez les malades atteints de Dysautonomie Familiale. Dans plusieurs cas la cause n'est pas évidente.

Des fractures décrites par certains auteurs et trouvées chez le malade 4 de notre série sont généralement, de découverte radiologique; ces malades étant insensibles à la douleur. (voir examen clinique)
Les malades atteints de Dysautonomie Familiale s'auto-mutilent fréquemment (morsures de langue). Ce fait est à rapprocher des auto-mutilations de l'indifférence congénitale à la douleur.

Une perturbation du comportement est parfois notée chez ces malades. Leur labilité émotionnelle est considérable. Des spasmes de sanglots sont fréquents et souvent ils s'enferment dans un silence agressif. L'adaptation sociale est en général très difficile. "même les relations familiales sont parfois difficiles et certains auteurs ont préconisé une psychothérapie précoce des parents pour établir autour de l'enfant un climat de sécurité au lieu de le laisser faire tous ses caprices comme c'est l'attitude la plus courante" (26).

MOSES (44) a publié un fascicule à cette intention pour les parents des malades atteints de Dysautonomie Familiale.

EXAMEN CLINIQUE

Du fait des troubles digestifs précoces, la croissance de ces enfants est perturbée. Une hypotrophie pondérale et staturale de ces enfants est fréquemment observée. Dans notre série seuls les malades 5 et 6 présentaient un retard staturo-pondéral (le malade 5 pesait à l'âge de 2 ans: 6, 100 kg).

Les malades atteints de Dysautonomie Familiale ont souvent un faciès particulier: "traits figés, aspect craintif avec une crispation importante et permanente de la bouche" (26). RILEY parle de "faciès d'oiseau tendu et anxieux".

On ne peut se passer d'examiner la langue de ces malades suspects de Dysautonomie Familiale. Deux sortes de papilles linguales sont absentes: les fungiformes et les circumvalées. C'est souvent un signe constant. En 1964 SMITH et DANCIS (56 et 55) rapportent une série de 20 malades; aucun d'entre eux n'avait de papilles linguales. Dans notre série par contre 2 malades sur 6 seulement présentent cette anomalie. De toute façon c'est un signe qu'il n'est pas facile de chercher.

EXAMEN NEUROLOGIQUE

Une anomalie importante, aussi bien pour l'indentité de la maladie que pour les conséquences résultant pour le malade, est mise en évidence par l'examen: c'est l'insensibilité plus ou moins importante à la douleur. Elle n'est retrouvée, chez les malades, qu'à des degrés variables. Les multiples traumatismes retrouvés chez ces malades (morsures de langue, fractures) sont à mettre au compte de cette anomalie. Chez le malade 6 de notre série, cette insensibilité à la douleur a été remarquée par les infirmières devant l'indifférence à toutes les injections qu'elles lui administraient. On ne peut pas ne pas penser à l'indifférence congénitale à la douleur: mais l'insensibilité est, dans ce syndrome, totale et à tous les modes. L'anesthésie cornéenne est, elle aussi, un point important mis en évidence par l'examen clinique (malade n°6 de notre série). Une ulcération cornéenne (due aussi au défaut de lacrymation) va en être la conséquence,

dans 30% des cas. Si leur bénignité est de règle, leur ténacité et leur caractère récidivant ne font pas de doute. Elles ne sont pas douloureuses et ne s'accompagnent pas de photophobie.

Une démarche hésitante et une maladresse sont retrouvées par l'examen neurologique chez ces enfants. L'origine immature de ces troubles est plus probable qu'une atteinte cerebelleuse. Cette incoordination, par le mauvais contrôle de la musculature bucco-faciale qu'elle entraine va retentir sur l'articulation du langage souvent anormale. "La voix est souvent monotone, nasillarde, avec de brusques diminutions d'intensité". (26)

L'hypotonie et l'hyperlaxité ligamentaire fréquentes chez ces enfants entraînent souvent une scoliose précoce (3 malades sur les 6 de notre série).

Des tests effectués en 1964 par SMITH et DANCIS (55 et 56) ont mis en évidence une altération du goût. Cette anomalie est considérée par RILEY comme une signe secondaire de la Dysautonomie Familiale. Nous n'avons pas trouvé, quant à nous, ce trouble chez nos malades.

Le quotient intellectuel de ces enfants ne semble pas touché mais il faut quand même tenir compte de leur état morbide et de leurs fréquentes hospitalisations. Un retard psycho-moteur a été retrouvé chez deux de nos malades (malades 2 et 5).

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

Un certain nombre d'épreuves vont nous permettre d'affirmer le diagnostic de Dysautonomie Familiale.

TEST A L'HISTAMINE

A la concentration de 1/1.000 (0,3 à 0,5 ml), on injecte par voie intradermique le produit.

Chez un sujet normal, c'est la réaction de LEWIS qui est observée: une papule oedemateuse autour du point d'injection et autour de la papule, un érythème à contours irréguliers. Le malade ressent une douleur intense au niveau du point d'injection.

Chez le malade atteint de Dysautonomie Familiale, si la papule oedemateuse apparait après l'injection, il n'y a pas de zone érythémateuse.

Rappelons qu'au dessous de l'âge d'un an, on n'obtient de réponse significative qu'avec des dilutions de l'ordre de 1/10000. (4 cas de notre série).

L'INJECTION DE METACHOLINE

par voie intraveineuse, va restaurer certaines fonctions abolies dans la maladie:

- chute de la T.A sans tachycardie.
- réponse normale à l'injection d'histamine.
- correction de quelques défauts de goût.
- sécrétion de larmes intense.
- réapparition des réflexes tendineux.

L'INSTILLATION CONJONCTIVALE D'ACETYL-B METHYL-CHOLINE

Chez un sujet atteint de Dysautonomie Familiale, un collyre à 2,5% entraîne un myosis (2 malades dans notre série). Cette réponse n'est pas obtenue chez un sujet normal.

LA PROSTIGMINE (0,25 mg)

entraîne, en injection intradermique une production abondante de larmes.

LA PERFUSION DE NORADRENALINE (0,05 mg/Kg/mm)

entraîne une élévation importante de la T.A. (de l'ordre de 5cm Hg)
Aussi bien la maxima que la minima sont concernées par cette élévation.
Elle s'accompagne de tachycardie alors que chez le sujet normal, une diminution du rythme cardiaque est observée.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

LE TEST DE SCHIRMER

met en évidence le défaut de lacrymation.

On applique dans l'angle interne de l'oeil l'extrémité d'une bande de buvard de 5 mm de large et de 35 mm de long.

Chez un sujet normal, après une à trois minutes, le papier est humecté sur 20 mm; chez un sujet atteint de Dysautonomie Familiale, la sécrétion lacrymale obtenue est insignifiante.

ETUDE DU RAPPORT

Acide Homo, Vanylique
Acide Vanyl Mendelique

Si, dans la Dysautonomie Familiale, beaucoup d'auteurs attirent l'attention sur l'excrétion urinaire des catécholamines, leurs résultats, cependant, ne sont pas toujours concordants.

SMITH et COLL (60) ont comparé l'excrétion urinaire des catécholamines chez 11 enfants atteints de Dysautonomie Familiale et chez onze enfants normaux. Ils y utilisèrent la méthode de chromatographie sur papier.

Les résultats qu'ils obtinrent étaient nets:

- Augmentation de l'acide homovanylique (AHV)
- Diminution de l'acide vanylmandelique (AVM)
- Augmentation du rapport $\frac{AHV}{AVM}$ (4,2 en moyenne; le rapport normal étant de 1,7)

MOSES (44) en 1967, ne constate quant à lui qu'une diminution des AVM chez des enfants atteints de Dysautonomie Familiale. Mais, fait intéressant, cette diminution est retrouvée chez les parents hétérozygotes de ces malades.

Dans notre observation, seul le malade n°4 présente une augmentation significative du rapport $\frac{AHV}{AVM}$ (> 2)

Tous ces résultats vont dans le même sens, c'est-à-dire, une diminution des métabolites issus de la noradrénaline et de l'adrénaline et augmentation des métabolites provenant de leurs précurseurs (surtout dopamine)

Autre anomalie trouvée chez les malades atteints de Dysautonomie Familiale, c'est leur réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxie.

FEUNER et COLL (20 et 21), ont bien étudié en 1965 ce phénomène chez six de leurs patients. C'est ainsi que, dans une atmosphère enrichie en CO₂, il n'y a pas chez ces malades, comme normalement une accélération du rythme respiratoire. Mis dans une atmosphère pauvre en oxygène, ces malades ne développent pas, là non plus, une augmentation de leur rythme respiratoire et une hypoxémie s'ensuit, avec son cortège clinique.

Une autre épreuve va individualiser les malades atteints de Dysautonomie Familiale: c'est l'épreuve d'hypoglycémie provoquée. En effet soumis à cette épreuve, ces malades présentent une prolongation anormale de la période d'hypoglycémie.

Il y a 6 mois une étude suédoise a fait état de modifications au niveau du liquide cephalo-rachidien des malades atteints de la Dysautonomie Familiale. A l'image des modifications urinaires, l'AHV et AVM seraient respectivement augmentés et diminués dans le liquide cephalo-rachidien.

L'electromyographie n'a pas été pratiquée chez nos malades. Une atteinte neurogène aurait été mise en évidence chez des malades atteints de Dysautonomie Familiale.

CLASSEMENT DES SIGNES PRINCIPAUX - Rencontrés dans notre série
de 6 malades

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
- Absence de larmes	+	+	+	+	+	+
- Extrémités froides		+	+			
- Taches érythémateuses sur la peau	+	+	+	+	+	+
- Transpiration excessive	+	+	+	+	+	+
- Diminution des réflexes tendineux	+	+	+	+	+	+
- Troubles de la dégluti- tion	+		+	+		+
- Incoordination notrice	+	+			+	
- Langue lisse				+		+
- Insensibilité à la douleur			+			+
- Hypersalivation	+					
<u>AUTRES CARACTERISTIQUES</u>						
- Age des malades (au mo- ment des examens	2 ans	7 ans				
- Origine juive	+	+	+	+	+	+
- Antécédents familiaux	+	-	-	-	-	

CLASSEMENT DES SIGNES SECONDAIRES - rencontrés dans notre série

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
- Episodes d'élévation de la T.A.	+	+			+	+
- Vomissements cycliques	+	+	+			+
- Pneumonies à répétition	+	+	+	+	+	+
- Elevations de la température	+	+	+	+	+	+
- Episodes de dyspnée ou d'apnée	+	+		+	+	+
- Météorisme de l'abdomen			+	+	+	+
- Convulsions	+	+				
- Retard moteur		+			+	+
- Retard psychique	+	+			+	
- Cyphose ouscoliose		+				+
- Hypotonie musculaire				+		+
- Oedème inflamatoire du genou					+	+

ASPECTS RADIOLOGIQUES DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

L'aspect radiographique de la Dysautonomie Familiale est moins connu que l'aspect clinique.

Dès atteintes pulmonaires, squelettiques et intestinales ont été décrites. KIRKPATRICK et RILEY (35) ont trouvé chez un grand nombre de malades atteints de Dysautonomie Familiale des broncho-pneumonies, des cypho-scolioses et parfois un retard de l'ossification squelettique. Un cas de craniomegalie a été décrit ainsi qu'un spasme du pylore.

ASPECTS RADIOGRAPHIQUE PULMONAIRES

Les nourrissons et enfants atteints de Dysautonomie Familiale souffrent d'infections pulmonaires récidivantes. Les pneumonies ont pour origine des "fausses routes" alimentaires.

Les premiers mois de la vie, les infiltrats se situent, souvent, au niveau des segments postérieurs des lobes supérieurs et inférieurs (droits et gauche). A un âge plus avancé le processus infectieux tend à se concentrer au niveau des lobes inférieurs.

Chez un certain nombre d'enfants des bandes d'atelectasie ont été trouvées.

ASPECTS RADIOLOGIQUES AU NIVEAU DE L' APPAREIL DIGESTIF

Selon RILEY des troubles de la déglutition existent chez tous les malades; des vomissements parmi 75% d'entre eux tandis que météorisme (gonflement abdominal), troubles du transit intestinal ont été trouvés dans un nombre de cas restreint.

Du point de vue radiographique:

- Abdomen sans préparation

Très peu étudié. Dans un cas chez un enfant, hospitalisé pour un météorisme aigu, il a été trouvé à la radiographie sans préparation des anses intestinales élargies avec des niveaux liquides.

- Appareil de déglutition

HARRIS (30), grâce à la cinéradiographie, a observé chez quatre malades un passage de la baryte dans la trachée au moment de la déglutition (sans qu'ait eu lieu un réflexe de toux).

MARGOLIES (40): chez 11 malades, 8 ont montré des troubles de la déglutition de même nature. Et même, chez un malade, un trouble du passage du bol baryté entre le pharynx et l'oesophage. Ce trouble est-il dû à un retard dans le relachement du muscle crico-pharyngien?

- Oesophage

Dans la Dysautonomie Familiale il existe un trouble du peristaltisme oesophagien. LINDE (39) a mis en évidence une diminution ou l'absence des contractions péristaltiques, en position debout. Il a mis en évidence chez un certain nombre de malades, en position couchée, un allongement du temps de traversée de l'oesophage (> 30 mm). Alors que chez ces mêmes malades, ce temps est normal, en position debout (force de la pesanteur).

KIRK PATRICK (35) n'a pas trouvé ce trouble-là, alors que MARGOLIES (40) a mis en évidence des contractions inefficaces au niveau de petites portions de l'oesophage. De même, il a décrit un retard dans l'ouverture du cardia ainsi qu'une mauvaise coordination entre les contractions de l'oesophage et l'ouverture du cardia. Un tel phénomène a été décrit aussi par THIEFFRYS (65). Cette anomalie se traduit à la radio par l'image du gros oesophage.

- Anomalies radiographiques gastriques

KIRKPATRICK (35) a trouvé chez 7 malades atteints de Dysautonomie Familiale un spasme du pylore qui a disparu plus tard, spontanément.

Il a décrit, en plus, une diminution du péristaltisme de l'estomac.

- Intestin grêle

Il ne semble pas y avoir une anomalie du péristaltisme, du transit où de la muqueuse au niveau de l'intestin grêle.

- Gros intestin

Un seul cas de mégacôlon a été décrit.

Au total il ne semble pas y avoir dans la Dysautonomie Familiale de signes radiologiques spécifiques.

ASPECTS RADIOGRAPHIQUES DU SQUELETTE

RILEY (35) a décrit l'existence d'une cyphoscoliose chez 7 malades sur 18 examinés (40%).

De même, il a décrit un retard de l'âge osseux sur l'âge chronologique. (4 malades sur les 6 de notre série).

Chez un certain nombre de malades, des fractures au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Dans notre série, une seule malade (n°6) a présenté une fracture de côte.

Du point de vue crânien, RILEY a décrit un cas de craniomegalie (crâne relativement plus développé que le rest du squelette) et une asymétrie crânienne.

- Articulation

BRUNT (8 et 9) a décrit, chez un malade atteint de Dysautonomie Familiale, un genou neuropathique avec une infiltration des sereuses et un genu-valgum.

ASPECTS RADIOGRAPHIQUES AU NIVEAU DE L'APPAREIL URINAIRE

Nous savons que la Dysautonomie Familiale se caractérise parfois par une pollakiurie (malade n°1) et d'autres troubles mictionnels comme une difficulté

de contrôler la miction. Les radiographies de tout l'appareil urinaire ne semblent pas présenter d'anomalie.

VENTRICULOGRAPHIE CEREBRALE

Le tableau clinique a souvent fait suspecter, comme origine de la Dysautonomie Familiale, une tumeur au niveau du III^e ventricule. Dans les quelques cas, où une encephalographie gazeuse a été pratiquée, il n'a pas été noté d'anomalie.

CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

(établis par RILEY)

I - CRITERES CONSIDERES COMME ESSENTIELS POUR LE DIAGNOSTIC

A) - Histoire de la maladie et examen physique

- a) L'interrogatoire suggère la présence d'une anomalie neurologique: frequemment difficulté de s'alimenter depuis la naissance.
- b) Défaut de production de larmes par les stimuli usuels
- c) Absence ou forte diminution des réflexes tendineux
- d) Absence du réflexe cornéen
- e) Indifférence relative à la douleur
- g) Absence de papilles fungiformes sur la langue

B) - Test facilement réalisable

- a) Absence d'erythème autour d'une papule oedemateuse après injection intradermique d'histamine.

II - AUTRES CRITERES POUVANT AIDER AU DIAGNOSTIC

A) - Interrogatoire, inspection et examen physique

- a) Origine juive
- b) Taches rouges sur la peau après excitation ou alimentation
- c) Variations très importantes de la température
- d) Transpiration excessive
- e) Péristaltisme oesophagien anormal
- f) Myosis après instillation conjonctivale de métacholine

B) - Tests spéciaux trop complexes pour être des examens de routine

- a) - Elévation du rapport $\frac{\text{Acide Homo Vanylique}}{\text{Acide Vanyl Mendelique}}$ urinaire
- b) - Réponse à la perfusion de norepimephrine: élévation excessive de la T.A.
- c) - Réponse à la perfusion de métacholine:
- Chute de la T.A. sans tachycardie
 - Correction de quelques défauts dans le goût
 - Réapparition des réflexes tendineux éventuellement
 - Réponse normale à l'injection intradermique d'histamine
 - Production de larmes
- d) - Réponse à l'induction de l'hypoglycémie par l'insuline : difficulté de rétablir, après, le taux normal de la glycémie.
- e) - Réaction de la respiration à l'hypercapnie et à l'hypoxie, diminuée.
- f) - Troubles du goût et de l'odorat

N;B: Aucun de ces signes n'est pathognomonique de la Dysautonomie Familiale. Des observations moins typiques que ceux présentées par RILEY ont été rapportées et ne réunissaient pas les principaux critères de la maladie. RILEY lui même rapporte en 1967 deux observations qu'on peut difficilement exclure de la Dysautonomie Familiale et auxquels manquaient de nombreux critères décisifs.

Le diagnostic ne repose en définitive que sur le jugement du clinicien.

PHYSIOPATHOLOGIE et ETIOPATHOGENIE

ETIOPATHOGENIE

Du point de vue biochimique (et selon les tests de sensibilité aux substances sympathiques et parasympathiques), il semblerait qu'il existe une absence de synthèse de catécholamines et acétyl-choline. Les dérivés de catécholamines ont un taux bas dans le sang. BRUNT (9) a montré que la sécrétion d'acétyl-choline ou sa diminution entraînent l'absence ou la diminution des catécholamines.

Tous les auteurs examinés sont d'accord pour affirmer qu'à la base de la maladie il y a absence d'acetyl-choline (d'où la tentative de traiter la Dysautonomie Familiale par de l'acetyl-choline).

PHYSIOPATHOLOGIE

Pour expliquer la symptomatologie de la Dysautonomie Familiale, on a évoqué une atteinte du thalamus. Or, une atteinte si étendue du système nerveux autonome et central, ne peut être justifiée par l'atteinte seule du thalamus. En outre, dans notre série, les radiographies cérébrales de 2 malades étaient normales et à l'autopsie d'un cas (n°5) on n'a décelé aucune anomalie du parenchyme ou des noyaux cérébraux.

Les pneumonies de ces malades ont une image radiologique de pneumonie à distribution "aspirative" (fausse route alimentaire): c'est à dire, des infiltrats infectés, localisés surtout au niveau des segments postérieurs du lobe supérieur et inférieur (par suite de la position couchée ou semi couchée des nourissons pendant leurs repas).

Plusieurs causes ont été données pour expliquer ces fausses routes alimentaires. Notamment:

- Un trouble du mécanisme de déglutition
- Une obstruction du tube digestif
- Une fistule trachéo-oesophagienne

Quelques auteurs ont insisté sur la mauvaise déglutition et sur les vomissements cycliques (il a été décrit même le passage de la baryte dans la trachée lors de la radio oesophagienne).

Contre cette hypothèse quelques auteurs (MOLOSCHOK-43) pensent que la cause des pneumonies récurrentes est due à l'hypersécrétion des glandes de la muqueuse bronchique. Des bronchoscopies faites à 6 malades atteints de pneumonie, n'ont pas mis en évidence des restes de nourriture dans les bronches. De même, la culture des sécrétions qu'ils ont retirées, se sont révélées négatives.

Ils ont expérimentalement excité le système nerveux autonome de cobayes et ont mis en évidence une hypersécrétion des glandes bronchiques.

Les images radiologiques sont caractérisées par une hyperclarté, d'autant plus marquée que le malade est plus jeune. Les malades I, 3, 4, 5 et 6 ont présenté la même image de diaphragmes abaissés, une horizontalité des côtes et une saillie du parenchyme pulmonaire intercostal.

Dans tous les cas, les pneumonies étaient de distribution "aspirative". Après les pneumonies récidivantes, on peut voir des modifications de l'épaisseur de la paroi bronchique, du diamètre des bronches et des modifications fibrotiques tout autour. D'autre part, il est intéressant de signaler qu'il n'y a pas de réaction pleurale, même si la pneumonie est étendue.

Après la première décade de leur vie ces malades présentent des pneumonies de type chronique: même localisation, surtout pour le lobe inférieur avec modifications de la paroi bronchique.

Dans la radiographie digestive, la partie la plus étudiée dans la littérature a été l'oesophage.

Mais dans notre série la partie la plus remarquable a été l'intestin. En effet chez tous les malades une dilatation des anses intestinales (surtout le gros intestin) était observée (sans qu'il y ait un gonflement abdominal). Ce phénomène nous a fait penser à un iléus paralytique qui, associé aux vomissements cycliques de quelques malades, nous a fait penser à un trouble électrolytique (hypokaliémie); mais les électrolytes sanguins étaient normaux pendant et entre les crises abdominales. (météorisme). Dans le cas n°4, lors du ballonnement de l'abdomen, le peristaltisme intestinal était augmenté. On a pensé aussi à un iléus "paralytique" réflexe (excitation par le diaphragme à cause de la pneumonie); mais les pneumonies étaient localisées surtout dans les lobes supérieurs.

La dilatation des anses intestinales dans la Dysautonomie Familiale est un phénomène biochimique: la concentration sanguine de l'Acetyl-choline étant basse, ceci pourrait entraîner une diminution du tonus intestinal.

Si ces modifications sont aiguës, cela provoquera un iléus paralytique avec météorisme; sinon, il y aura juste une dilatation des anses intestinales. AXELROD (2), en traitant ses malades avec de l'urocholine, a entraîné une interruption des phénomènes de météorisme abdominal.

Chez les nourrissons, la dilatation des anses intestinales est fréquente dans les diarrhées, les coliques néphrétiques, mais son association avec les problèmes pulmonaires doit nous faire penser à la Dysautonomie Familiale. Dans la mucoviscidose, il n'existe pas d'image radiographique semblable mais des images de masse intestinale et, si un iléus survient, il ne peut être que d'origine obstructive.

Rappelons que dans les cas de fistule trachéo-oesophagienne, il peut y avoir parfois une dilatation de poche gastrique et des anses intestinales proximales.

A propos des troubles de la déglutition, observés dans la Dysautonomie Familiale, quelques auteurs ont observé le passage du produit de contraste dans la trachée, passage qui n'entraîne pas de reflexe de toux. MARGOLIES (40) pense qu'il s'agit d'un retard dans le relâchement du muscle cricopharyngien. La fréquence des fausses routes alimentaires serait proportionnelle au retard dans le relâchement de ce muscle. Si ce retard est supérieur à un tiers de seconde, il y a effraction alimentaire dans la trachée. Dans notre série, nous avons rapporté seulement un oesophage élargi et une absence du péristaltisme oesophagien. Le cas n°4 a présenté une atonie de l'oesophage qui était plein d'air. Chez le malade n°3, nous avons observé une hypertonie de la partie inférieure de l'oesophage, ce qui pourrait à la longue entraîner un méga-oesophage.

RILEY a décrit un pylorospasme chez un de ses malades. Chez le malade n°4 de notre série, nous avons observé une atonie gastrique avec une évacuation tardive du produit de contraste à travers le pylore.

Au sujet du gros intestin, on trouve dans la littérature un cas de mégacôlon. Chez notre malade n°4, il y a une dilation du colon sur toute sa longueur et ceci, même après évacuation du produit de contraste dont la durée était normale.

Dans le système urinaire il n'a pas été trouvé de modification pathologique. Une urétéropyelographie faite chez deux de nos malades s'est révélée normale.

Les modifications osseuses du squelette seraient secondaires à l'atteinte du reste de l'organisme.

La baisse du tonus musculaire, l'insensibilité à la douleur et la diminution de la sensibilité proprioceptive provoqueraient des modifications dans le squelette.

RILEY a été le premier à rapporter un retard de l'ossification dans la Dysautonomie Familiale.

Dans notre série, cinq malades avaient un retard de l'âge osseux sur l'âge chronologique. Une des raisons de ce retard, seraient les pneumonies répétées qui empêchent le développement normal de ces malades.

Plusieurs auteurs rapportent le cas d'une scoliose, qui apparaît à un âge avancé (dans notre série malade n°2). Les autres malades de la série, beaucoup plus jeunes, n'ont pas eu le temps de développer une scoliose. L'une des causes de cette scoliose, serait l'absence de sensations de la douleur et l'hypotonie musculaire ainsi que la diminution de la sensibilité proprioceptive.

La coxa-valga a été retrouvée dans trois cas : un unilatéral, et deux bilatéraux. Il est intéressant de signaler l'association scoliose-coxa-valga probablement due à la même cause (3 sur 6 de nos malades).

Il a été décrit aussi (BRUNT-9) des cas d'atteinte articulaire genou pathologique avec épanchement liquidien et genu-valgum. Il y a un gonflement (inflammation) des tissus voisins du genou par suite de traumatismes répétés (insensibilité à la douleur). (2 malades de notre série). Des géodes ont été observées au niveau du genou chez un malade atteint de Dysautonomie Familiale et hospitalisé au service de pédiatrie de l'hôpital Purpan (Toulouse) au service du professeur Rocchiccioli.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

Le diagnostic différentiel de la Dysautonomie Familiale peut se poser avec les trois affections suivantes.

- Le syndrome de SHY-DRAGER
- Le syndrome de la crête neurale
- L'indifférence congénitale à la douleur.

I- DANS LE SYNDROME DE SHY-DRAGER, l'âge du début de l'affection est plus tardif que dans la Dysautonomie Familiale et se situe entre 40 et 60 ans. Cette affection associe des troubles neuro-végétatifs présents au début puis, progressivement, une affection dégénérative du système nerveux central.

Si l'hypotension orthostatique y est souvent révélatrice, il n'existe ni atteinte de la lacrymation ou de la sudation ni troubles paroxystiques (température, vomissements).

L'atteinte du système nerveux central y prend l'allure rarement typique d'un syndrome Parkinsomien.

II - LE SYNDROME DE LA CRETE NEURALE, ou Dysautonomie Familiale type II, lui, n'a pas de prédominance ethnique. Dès les premières semaines de la vie surviennent des crises hyperthermiques en corrélation avec l'augmentation de la température ambiante. Cette anomalie serait due à un signe important et constant: l'anhydrose. L'indifférence totale et généralisée à la douleur est le deuxième symptôme de cette affection et le corrolaire en sont comme dans la Dysautonomie Familiale, fractures et automutilations. Par contre salivation et lacrymation sont ici normales et il n'existe pas d'hypotension orthostatique.

Dans les examens complémentaires ont note :

- Un test à l'histamine négatif (comme dans la Dysautonomie Familiale).

- Un myosis par instillation de metacholine
- Le rapport $\frac{AHV}{AVM}$ est élevé (> 2)

III- Un autre cas de diagnostic différentiel de la Dysautonomie Familiale est celui de l'indifférence congénitale à la douleur

Cinq critères permettent de définir cette maladie :

- Analgesie généralisée intéressant tous les modes, les sensibilités objective et subjective étant conservées.
- Ce trouble est constaté à la naissance ou juste après
- Pas de débilité mentale
- Pas d'altérations histologiques de la peau
- Pas d'anomalie des réflexes

Cette affection n'a pas de prédominance ethnique et par l'indifférence à la douleur si importante et si totale elle entraîne, chez les enfants atteints, des troubles trophiques très graves.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si, à tous les niveaux du système nerveux central, des lésions ont été rapportées d'une façon très diverse, les formations les plus souvent touchées sont la substance réticulée, les racines et les cordons postérieurs de la moëlle.

COHEN et SALOMON (13) trouvent une demyelinisation de la formation réticulée dans sa partie inférieure. Ils ont aussi décrits des lésions du système nerveux périphérique : modification du cytoplasme (surtout vacuolisation) dans les ganglions du système nerveux autonome.

En 1945 ARING et ENGEL (19) trouvent chez leurs patients morts, une discrète démyelinisation unilatérale de la formation réticulée et de la moëlle. Sur deux de nos malades autopsiés, un seul présente au niveau du parenchyme cérébral de petits îlots hémorragiques.

Rappelons que dans la Dysautonomie Familiale, les nerfs sensitifs périphériques sont présents à la biopsie, ce qui permet de différencier ce syndrome de l'indifférence congénitale à la douleur où ils sont absents.

PRONOSTIC DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

C'est une maladie très grave. Les troubles y commencent très tôt, toujours dès la première enfance.

La Dysautonomie Familiale est une affection qui retentit de façon importante sur l'état général et la croissance . Ce sont surtout les pneumonies récidivantes qui vont gréver lourdement le pronostic de ce syndrome.

La mortalité est de règle avant l'age de 20 ans (notre malade n°2 est mort à l'age de 21 ans). elle est due le plus souvent aux complications pulmonaires et parfois à l'hypertension artérielle.

L'une de nos malades (n°2) est morte au cours de convulsions.

TRAITEMENT DE LA DYSAUTONOMIE FAMILIALE

Il n'existe pas de traitement spécifique de la Dysautonomie Familiale. RILEY a proposé le chlorpromazine; Utilisée sur l'un de nos malades son efficacité est loin d'être probante.

Les corticoides, les antis pasmodiques et les sédatifs ont été préconisés. Le traitement reste donc purement symptomatique. Des antibiotiques à large spectre contre les pneumonies ; des anti-émétisants contre les vomissements. La métampicilline a été utilisée avec de bons résultats contre les pneumonies.

Les Ulcérations cornéennes résistent aux traitements habituels, si l'anesthésie cornéenne est complète et la sécrétion lacrymale très diminuée, la tarsoraphie est indiquée et doit être maintenue pendant six mois. Mais cette ulcération récidive souvent après libération des paupières. Le seul traitement efficace semble être l'oblitération des points lacrymaux par galvane-cautérisation (BRAUN, WALLON-4).

En se basant sur l'étiopathogénie, certains auteurs ont préconisé un traitement par de l'acétyl-choline; deux de nos malades ont bénéficié de cette thérapeutique sans grand résultat.

C O N C L U S I O N

Les six observations que nous rapportons proviennent du service de Pédiatrie d'un même hopital (Pétah-Tikvah. Israël).

Les médecins qui y travaillent sont assez familiers avec cette affection, vue la fréquence relative de celle-ci dans leur pays.

Aussi, nous n'avons pas trop insisté sur la clinique, assez largement rapportée par ailleurs. La symptomatologie clinique que l'on retrouve chez nos malades ne rassemble pas toujours tous les critères décrits par RILEY (pages 28 et 29). Et les examens complémentaires spécifiques absents chez les malades anciens (malades n°1 et n°2) ne sont pas complets ou concluants chez les autres.

Les difficultés alimentaires, l'absence de larmes, l'absence ou la diminution des réflexes tendineux, classés par RILEY comme signes essentiels sont retrouvés chez tous nos malades. Par contre l'insensibilité à la douleur ou la langue lisse ne sont retrouvées que chez deux de nos malades.

Curieusement un signe constant comme les vomissements cycliques retrouvé chez presque tous nos malades ne figure pas parmi les signes de la maladie décrits par RILEY.

Le test de l'histamine s'est révélé positif chez tous les malades sur lesquels il a été pratiqué.

Ceci montre la difficulté de poser le diagnostic d'un syndrome qui n'est pas fréquent. Toutefois comme dans beaucoup d'affections, la réunion de plusieurs signes et la positivité de quelques tests vont nous faire évoquer un diagnostic qui reste finalement entre les mains du clinicien.

Dans cette étude il a été rapporté, aussi, les examens complémentaires et les tests aidant le diagnostic.

Les aspects radiologiques de la Dysautonomie Familiale n'ont pas été beaucoup étudiés. Aussi, nous-a-t-il paru intéressant d'y insister. Si ces aspects n'ont rien de typique, du moins notre étude a-t-elle l'intérêt de les codifier et de guider le clinicien dans leur recherche.

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 21 janvier 1975
Le Président de l'Unité: M. Louis-Sabatier
L. LARENO

[Signature]

Re. le Président de l'Unité

[Signature]

B I B L I O G R A P H I E

DYSAUTONOMIE FAMILIALE

1. - ARONSON.N. ; STERN G.S. ; COHLAN S.Q.

Paroxysmal hypertension simulating phéochromocytoma

Pédiatrics - 1951 , 8:664

2. - AXELROD F.B. , BRANOM N. , BECKER C. , NACHTIGALL R. and
DANIC J.

Treatment of Familial Dysautonomie with Bethanecol (Urecholim)

J.Pédiatrics 81:573-78-1972

3. - BAGLADASSARIAN D.N. + VANHOUTTS J.J.

The role of the barium swallow examination in evaluation of prédiatric
pneumonia.

Am.J. ROENTGENOL. Vol; 97 : 203 1966

4. - BRAUN-VALLON S. et BESSMAN.N.

La Dysautonomie Familiale

Ann; Occulist. 1960, 193 : 561

5. - BRAUN W.J. BEAUCHEMIN J. and LINDE L.M.

A nfurophathological study of Familial Dysautonomia (RILEY DAY Syndrome)
in siblings.

J;neurol.neurosurg.psychiat. 27 : 131 1964

6. - BRIDGES J. , POLL L. et RILEY C.M.

Central autonomic dysfunction with defective lacrimation

Preliminary report of effect of neuro-surgery in one case.

Pédiatrics 1949. 3 : 479

7. - BROWN W.J. , BEAUCHEMIN J.A. , LINDE L.M.

A neuropathological study of Familial Dysautonomia in siblings.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1964, 27 : 131

8. - BRUNT P.W.

Unusual cause of Charcot Joints in early adolescence (Riley Day synd)

Brit. Med J. 4 : 277-78 1967

9. - BRUNT P.W. + McKUSCHICK

Familial Dysautonomia

Medicine 49 : 343 1970

10. - BURN J.H. RAND M.

Sympathetic post ganglionic Cholinergic fibers

Brit.J. Pharmacol. 15 : 56-66 1960

11. - BURN J.H. RAND M.

Acetyl cholin in adrenergic transmission

Ann.Rev Pharmacol. 5 : 163 1965

12. - CANNON W.B. ROSENBLUETH A.

Supersensitivity of denervated structures : law of denervation

246 PD New-York : Macmillan 1949 cap.2

13. - COHEN P. and SOLOMON N.H.

Familial Dysautonomia. Case report with autopsy

J. Pediat 46 : 663 1955

14. - CUSHING

Concerning possible parasympathetic centre in diencephalon

Proc. Nat. Acad. sci. 17 : 253 1931

15. - DANIC J. SMITH A.A.

Familial Dysautonomia

Nex Eng. J. Med 274 : 207-209 1966

16. - DANCIS J. , SMITH

Familial Dysautonomia

New Eng J. Med 274 : 207 1966

17. - DAY R. et KLINGMAN W.O.

Effect of sleep on skin temperature reactions in case of acrocyanosis

J. CLIN Invest. 1939, 18 : 271

18. - EDITORIAL

Actual. Pédiat. 1958, 14 : 301

19. - ENGEL G.L Aring C.D.

Hypothalamic attach with thalamic lesion. physiologic and psychologic
considération. Anatomic consideration.

Arch. Neural and psychiat. 54 : 37-50 1945.

20. - FELLNER M.J.

Manifestation of Familial autonomic Dysautonomia

Arch. Dermatol 89 : 190-195 1964

21. - FELINER M.J.

Manifestations of Familial autonomic Dysautonomia. Report of a case,
with, an analysis of 125 cases in the literature.

Arch. Derm. 1954, 89 : 190

22. - FERNANDEZ Alvarez

La Dysautonomie Familiale

Thèse Paris 1964 vol; 231 n° 68

23. - FOGELSON M.H. ROVKE L.B. and KAYL R.

Spinal cord changes in Familial Dysautonomia

Arch. neural (Chicago) 17 : 103 1967

24. - FORSTER W et TYNDEL M.

The neuropsychiatric aspects of Dysautonomia Familial

J.Ment.Sciences. 1956 102 : 345

25. - GARTHI R.

Central autonomic dysfunction

Harrefuah 5i page 110 1956

26. - GIRAUDOU.M.

Dysautonomie Familiale : à propos d'un cas avec amyotrophie neurogène

These.Medecine Paris 1970

27. - GOODAL J.SHINEBOURNE E , LAKE B.D.

Early diagnosis of Familial Dysautonomia

Case report with special reference to primary photo physiological findings

Arch.Drs.childhool 43/ : 455 - 58 1968

28. - GROSSMAN H.J , LIMOSANT M.A. , SHORE.M.

Megacolon as a manifestation of Familial Dysautonomia

Improvement with Methacoline

Life Sci. 1964 3 : 1319

29. - GYPER M.T. LINDE L.M.

Familial Dysautonomia mechanism of aspiration

Radiology 91 271-75 1968

30. - HARRIS

A special form of disturbed swallowing

one aspect of Familial Dysautonomia

Progression Pédiat. radiology vol. 2 : 184-189 1969

31. - HENKIN R. , KOPIN I.

Abnormalities of taste and smell thresholds in Familial Dysautonomia
improvement with Metacholine

Life.Sc. 1964 3 : 1319

32. - HIRSCH K.

Language symptoms in Familial Dysautonomia

Folia Phon 1957 9 : 95

33. - HUTCHINSON J.H. , HAMILTON W.

Familial Dysautonomia in two siblings

Lancet 1216 - 18 1962

34. - JOSEPH R. , JOB J.C.

Dysautonomie Familiale et megaoesophage

Arch.Franc.Pediatric 1963 20 : 25

35. - KIRK PATRICK R.A. , RILEY C.M.

Roentgenographie findings in Familial Dysautonomia

Radiology 1957 68 : 654

36. - KRITCHAM M.M. , SCHWARTZ H. , PAPPER E.M.

Experiences with general anesthesia in patients with Familial Dysautonomia

J.Am , M.Ass 1959 170 : 529

37. - KROOP J.

The production of tears in Familial Dysautonomia

J.Pediat. 1956 48 : 328

38. - LINDE

Diagnosis and management of Dysautonomia

Pediatrics 18 : 692 1956

39. - LINDE L.M. , WESTOVER J.L.

Esophageal and gastric abnormalities in Dysautonomia

Pediatrics 29 : 303 1962

40. - MARGOLIES S.I. BRUNT P.W. DONNER L. SILLIGER PL

Familial Dysautonomia

A cineradiographic study of the swallowing mechanism

Radiology 90 : 107-112 1968

41. - Mc KENDRICK

Familial Dysautonomia

Arch. Dis. of Child 33 : 465 1963

42. - McKUSICK V.A. NORUM R.A. FARKAS H.J. BRUNT D.W.

MAHLONDI M.

The RILEY DAY Syndrome - observation on genetics and survivorship

Isr. J. Med. Sci. 3 : 372-379 1967

43. - MOLOSHOK R.E. MOSELEY J.

Familial Dysautonomia : pulmonary manifestation

Pediatrics 17 : 327 1956

44. - MOSES S. ROTHEN J. JAGODA TALMOR N. EICHORN F. STENLY
LEVIN

A Clinical genetic and biochemical study of Familial Dysautonomia
in Israël.

Isr. J. Med. Sci. 3 : 358 - 372 1967

45. - NARDY Françoise

Les manifestations digestives dans la Dysautonomie Familiale

Thèse médecine Paris, 1963

46. - NEUHAUSER E.B.D GRISCOM N.T.
Aspiration pneumonitis in children
Progress of pediat. radiology vol I : 265-293 1967

47. - PENFIELD W.
Diencephalic autonomic epilepsy
Arch. neural.Psychiat 22 : 358 1929

48. - RILEY C.M.
Familial Dysautonomia
Advanced Pediat 9 : 157-190 1957

49. - RILEY C.M.
Familial autonomic dysfunction
J.A.M.A 159. 1532-1535-1952

50. - RILEY C.M. FREEDMAN A.A. LANGFORD W.S.
Further observation on Familial Dysautonomia
Pediatrics 11 : 475-480 1954

51. - RILEY C.M. MOORE R.H.
Familial Dysautonomia differentiated from related disorders
Pediatrics 37 : 435-446 1966

52. - RILEY C.M. FREEDMAN A.M. LANGFORD W.S.
Further observation on Familial Dysautonomia
Am.J.Dis Children 88 : 376 1954

53. - RILEY C.M. DAY R.L GREELY D.M. LANGFORD I.
Central autonomic dysfunction with defective lacrimation
report of 5 cases
Pediat. 3 : 468 1949

54. - SABOURAUD O. BOUREL M. TURPIN J. LE BERRE C.
Les frontieres de la Dysautonomie Familiale
Rev. Neurol 1968 119 : 236

55. - SMITH A.A. DANCIS J.
Exaggerated response to infused norepinephrin in F.D
Nex Eng.J. Med 270 : 704 1964

56. - SMITH A.D. DANCIS J.
Peripheral sensory deficites in Familial Dysautonomia
J.Pediat. 65 : 1025 1964

57. - SMITH A.A. DANCIS J.
Physiologie studies in Familial Dysautonomia
J.Pediatrics 63 : 838 1963

58. - SMITH A.A. DANCIS J.
Catcholamine release in Familial Dysautonomia
New Eng. J.M-d 277 : 61 1967

59. - SMITH A.A. DANCIS J.
Response to intradermal histamin in F.D a diagnostic test
J.Pediatrics 62 889 - 94 1963

60. - SMITH A.A. TAYLOR T. and WORTIE S.B.
Abnormal catcholamin metabolism in F.D
New Eng.J. of Med 268 : 705 707 1963 35 a

61. - SMITH A.A. HIRSCH J.I and DANCIS J.
Response to infused methacholim in Familial Dysautonomia
Pediatrics 37 : 225-230 1965

62. - SOLITARE G.B. COHEN G.S

Peripheral autonomic nervous system lesion in congenital or F.D
Neurology 15 : 32 1965

- 63 - SPALBERG M. KNUADAEN K.B.

Dysautonomia Dysphasia

Neurology 18 : 504 1968

64. - ST MARTIN D.A.

A Familial Autonomic Dysfunction its occurrence in two sblings

Clin.Proc.Child.hosp. Wahington D.C.9. : 81 1953

65. - THIEFFRYS J.R. MARTIS C. JOLE and LARTHOLARY P.

La Dysautonomie Familiale (Syndrom de RILEY DAY) Symptomes
habituels et manifestation atipiques.

Arch.Fran; de Pediatrie 18 : 194-212 1961

66. - YATSU F. et ZUSSMAN W.

Familial Dysautonomia . Case report with postmortem findings of a
patient at age 31.

Arch. Neurol. 1964 , 10 : 495

SYNDROME DE SHY-DRAGER

67. - LEWIS P.

Familial Orthostatic hypotension

Brain 1964 87 : 719

68. - NICK J. CONTAMIN F. ESCOUROLLE R. GUILLARD A. MARCANTONI

Hypotension orthostatique idiopathique avec syndrome neurologique complexe à prédominance extrapyramidale; étude anatomo-clinique d'un cas.

Rev;Neurol. 1967 116 : 213

69. - SCHIRGER et COLL

Idiopathie Orthostatic Hypotension

JAMA 1962 181 822

70. - SCHAARZ G.A

The orthostatic hypotension syndrome of SHY-DRAGER , Pathologie Report.

Arch. Neurol 1967 16 : 123

71. - SHY G.M et DRAGER G.A.

A neurological Syndrome Associated with orthostatic hypotension

Arch; Neurol. 1960 2 : 511

72. - THOMAS J.E. et SCHIRGER A.

Neurologic manifestations in idiopathie orthostatic hypotension

Arch. Neurol 1963 8 : 204

SYNDROME DE LA CRETE NEURAL

73. - BROWN J.W. PODOSIN R.
a Syndrome of the Neural Crest
Arch. Neural 1966 15 : 294

74. - GILLESPIE et PERUCCA L.
Congenital generalized indifference to pain
Amer J Dis Child 1960 100 : 124

75. - PINSKY L. et DIGEORGE A
Syndrome on Congenital Sensory Neuropathy with anhidrosis
J.Pediat. 1966 68 : 1

76. - SWANSON A. BUCHAN G. et ALVORD E.
Anatomic changes in congenital insensitivity to pain
Arch.Neurol 1965 12 : 12

77. - SWANSON A.
Congenital insensitivity to pain with anhidrosis
Arch.Neurol 1963 8 : 299

78. - USSAN B. et MONTGOMERY H.
Hereditary Anhidrotic ectodermal dysplasia
Arch. Dem 1949 60 : 1170

INDIFFERENCE CONGENITALE A LA DOULEUR

79. - ADVIELLE

Une observation personnelle

Thèse Paris 1964

80. - BERTOYEA , CARRON

Indifférence congénitale a la douleur

J.Pédiatrie de Lyon 1964 19.605

81. - BURDEA

L'indifférence congenitale à la douleur

Ann.Pédiatrie 1971 18.4. 314.

82. - LAMY.M. GARCIN R. JAMMOT M.L.

AUSSANNAIRE M. LAMBERT A.

THIRIEZ H. et GRASSET A.

L'analgésie généralisée congénitale

Arch. Franç aises de Pédiatrie 1958 15 : 433

83. - RYCKWAERT

Thèse Lille 1966

TABLE DES MATIERES

- Introduction	Page I
- Six observations	2 Bis
- Observation n°1	3
- Observation n°2	5
- Observation n°3	7
- Observation n°4	9
- Observation n°5	12
- Observation n°6	14
- Etiologie	16
- Etude clinique et paraclinique de la Dysautonomie Familiale	17
- Signes clinique	20
- Diagnostic positif	22
- Examens complémentaires	24
- Tableau des signes cliniques	26-27
- Aspect radiologique de la Dysautonomie Familiale	28
- Critères diagnostiques	32
- Physiologie et étiopathogenie	34
- Anatomie pathologique	41
- Pronostic	42
- Traitement	43
- Conclusion	44
- Bibliographie	46

